

LIPOPROTEÍNA (A)

LIPOPROTEIN (A)

PABLO DANIEL CUTINE¹

RESUMEN

La lipoproteína (a) [Lp(a)] es una partícula lipoproteica compuesta por una molécula de LDL unida covalentemente a la apoproteína (a) [apo(a)], una glicoproteína estructuralmente similar al plasminógeno. Su concentración plasmática está determinada en más de un 90% por variantes genéticas del gen LPA, manteniéndose estable durante la vida. La distribución poblacional es asimétrica, con aproximadamente un 20% de individuos que presentan valores elevados, los cuales se asocian de forma independiente y causal con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y estenosis valvular aórtica.

Aunque circula en menor concentración que las LDL, la Lp(a) posee un marcado potencial aterogénico, promoviendo la aterosclerosis a través del depósito subendotelial, la activación de monocitos y la inflamación mediada por fosfolípidos oxidados. Además, contribuye al desarrollo y progresión de la estenosis aórtica mediante mecanismos de calcificación valvular. Se recomienda medir Lp(a) al menos una vez en la vida, utilizando métodos validados y expresando los resultados en unidades molares (nmol/l), dado que el peso molecular varía según la isoforma de apo(a). Se consideran niveles elevados los superiores a 50 mg/dl o 105 nmol/l. En prevención primaria, la medición de Lp(a) es útil para la estratificación de riesgo cardiovascular, asistiendo en la definición de la intensidad de las medidas preventivas. Los tratamientos hipolipemiantes tradicionales no tienen un efecto significativo sobre su concentración; incluso las estatinas pueden aumentarla levemente. En casos seleccionados, la aspirina y la aféresis de lipoproteínas pueden ser opciones con beneficio limitado. En la actualidad, nuevas terapias dirigidas a reducir Lp(a), como los oligonucleótidos antisentido y los ARN de interferencia, han mostrado reducciones de hasta el 99%. Los resultados de ensayos clínicos en curso serán determinantes para confirmar si su disminución se traduce en una reducción efectiva del riesgo cardiovascular.

Palabras clave: lipoproteína (a), aterosclerosis, estenosis aórtica.

ABSTRACT

Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a lipoprotein particle composed of an LDL molecule covalently bonded to apolipoprotein(a), a glycoprotein structurally similar to plasminogen. Its plasma concentration is determined in more than 90% of cases by genetic variants of the LPA gene, remaining stable throughout life. Population distribution is asymmetric, with approximately 20% of individuals exhibiting elevated levels, which are independently and causally associated with atherosclerotic cardiovascular disease and aortic valve stenosis. Although circulating at lower concentrations than LDL, Lp(a) has a marked atherogenic potential, promoting atherosclerosis through subendothelial deposition, monocyte activation, and inflammation mediated by oxidized phospholipids. Furthermore, it contributes to the development and progression of aortic stenosis through valvular calcification mechanisms. It is recommended to measure Lp(a) at least once in life, using validated methods and expressing the results in molar units (nmol/L), since molecular weight varies depending on the apo(a) isoform. Levels above 50 mg/dL or 10⁵ nmol/L are considered elevated. In primary prevention, Lp(a) measurement is useful for cardiovascular risk stratification, assisting in defining the intensity of preventive measures. Traditional lipid-lowering treatments do not have a significant effect on its concentration; statins may even slightly increase it. In selected cases, aspirin and lipoprotein apheresis may be options with limited benefit. Currently, new therapies aimed at reducing Lp(a), such as antisense oligonucleotides and RNA interference, have shown reductions of up to 99%. The results of ongoing clinical trials will be crucial to confirm whether this reduction translates into an effective reduction in cardiovascular risk.

Keywords: lipoprotein (a), atherosclerosis, aortic stenosis

REVISTA CONAREC 2025;41(178):010-016 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2025178/0010-0016](https://doi.org/10.32407/RCON/2025178/0010-0016)

INTRODUCCIÓN

La lipoproteína (a) [Lp(a)] es un complejo macromolecular que transporta lípidos, descrito por primera vez en 1963. Está formada por la unión covalente de una lipoproteína de baja densidad (LDL) y la apolipoproteína (a) [apo(a)], sintetizada en el hígado¹. Tiene capacidad aterogénica tanto por depósito subendotelial, como por efectos proinflamatorios asociados a su carga de fosfolípidos oxidados y potencialmente protrombóticos. Su concentración en sangre está determinada en hasta un 90% por variantes genéticas de herencia codominante del gen LPA, sin cambios sustanciales a lo largo de la vida^{2,3}. Se ha demostrado que las concentraciones elevadas de Lp(a) en el tiempo se asocian de forma independiente y proporcional al riesgo

de desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)⁴. En este sentido, las guías clínicas actuales recomiendan su medición al menos una vez en la vida, tanto para la identificación de individuos con niveles extremadamente altos como para la reclasificación del riesgo cardiovascular en prevención primaria⁵⁻⁷. A su vez, estudios de randomización mendeliana han aportado mayor seguridad a la hipótesis de causalidad de Lp(a) sobre la ECVA^{8,9}. Actualmente, se encuentran en marcha ensayos clínicos que evalúan nuevos agentes farmacológicos capaces de reducir de forma significativa los niveles de esta lipoproteína¹⁰. Esta información aportará definiciones en cuanto a el rol de Lp(a) en la enfermedad cardiovascular, así como el beneficio potencial en su descenso.

DESARROLLO

DESDE EL GEN A LA PARTÍCULA

ESTRUCTURA GENÉTICA Y MOLECULAR

La Lp(a) se asemeja estructuralmente a la LDL, tanto en su composición lipídica como en la presencia de apolipoproteína B100 (apoB). A diferencia de la LDL, la Lp(a) incluye una proteína adicional, la apo(a), unida a apoB mediante un enlace disulfuro¹¹. La apo(a) es una glico-

1. Médico Staff, Sección de Lípidos y Aterosclerosis de la Unidad Metabólica. Hospital Universitario Fundación Favaloro

✉ **Correspondencia:** Pablo Daniel Cutine. Hospital Universitario Fundación Favaloro. Av. Belgrano 1782, C1093AAS CABA, Argentina. pcutine@ffavaloro.org

proteína de gran tamaño, sintetizada principalmente en el hígado, y presenta una notable heterogeneidad de dimensiones en la población humana¹².

La caracterización molecular del gen *LPA*, que codifica la apo(a), ha revelado una alta similitud con el gen humano del plasminógeno, del cual probablemente deriva. El plasminógeno posee cinco estructuras denominadas *kringles* (KI a KV) y una región con actividad de proteasa. La apo(a) humana no presenta KI, KII y KIII, pero codifica 10 subtipos de KIV, seguidos de un dominio similar a KV y otro similar a la proteasa, pero inactiva. El importante polimorfismo de tamaño de la apo(a) (entre 200 y 800 kDa) se debe a un número variable de repeticiones del KIV, particularmente del subtipo 2, en el gen *LPA*. Esta variabilidad en tamaño de los fragmentos de ADN se refleja en la heterogeneidad de las isoformas proteicas circulantes¹¹.

Este único *locus* génico determina entonces la estructura de la glicoproteína apo(a), pero también la concentración plasmática de Lp(a)¹³. Se ha observado una correlación inversa entre el tamaño de la isoforma de apo(a) y la concentración de Lp(a): los individuos con isoformas pequeñas (hasta 22 repeticiones de KIV) presentan concentraciones de Lp(a) 4 a 5 veces más altas que aquellos con isoformas grandes. Dependiendo de la población, entre el 30 y el 70% de la variabilidad en la concentración de Lp(a) se explica por el polimorfismo en el tamaño de la apo(a). La variabilidad total del locus *LPA* explica 90% de la concentración de esta partícula lipoproteica, en combinación con otros polimorfismos genéticos^{2,14}.

Se han identificado más de 2.000 polimorfismos de nucleótido único en la región del gen *LPA*, asociados a niveles de Lp(a), incluyendo los bien establecidos rs10455872 y rs3798220, que en realidad no son funcionales, sino que "marcan" isoformas de menor tamaño¹⁵.

La expresión de Lp(a), como se mencionó, depende de las variantes heredadas de forma codominante de ambos alelos del gen *LPA*, presentándose como un factor de riesgo monogénico. Factores relacionados con el estilo de vida, como el tabaquismo, la actividad física, el ayuno o la dieta, tienen un impacto despreciable sobre su concentración. Por esta razón, en la mayoría de los individuos, una sola medición en la vida es suficiente⁷.

Respecto de la eliminación de Lp(a), es un proceso que aún no está completamente comprendido. Tiene una vida media plasmática mayor que las partículas de LDL, aunque la variabilidad entre individuos en la concentración plasmática está fuertemente relacionada con la tasa de síntesis de la partícula. El hígado es posiblemente el sitio primario de eliminación, aunque los receptores involucrados no están debidamente identificados¹⁶. El receptor hepático de LDL probablemente no sea relevante en su eliminación. La relación del *clearance* de creatinina con la concentración de Lp(a) sugiere un rol de los riñones en su depuración.

MEDICIÓN POR LABORATORIO

La determinación de Lp(a) puede realizarse tanto en suero como en plasma, y es indistinto obtener las muestras en condición de ayuno. Se recomienda su proceso analítico con la muestra refrigerada no más de 3 días³.

Los niveles de Lp(a) generalmente se pueden expresar en miligramos por decilitro (mg/dl) de la masa total de la partícula, que incluye el

contenido de proteína de apoB, apo(a) y sus lípidos asociados (colesterol libre y esterificado, fosfolípidos y triglicéridos), así como carbohidratos unidos a la apo(a); o en nanomoles por litro (nmol/l) como número de partículas de apo(a).

Debido a que el peso molecular de Lp(a) varía considerablemente entre individuos, por la diferente cantidad de repeticiones de KIV codificadas en el gen *LPA*, las mediciones basadas en masa no siempre reflejan de manera precisa la cantidad de partículas circulantes. Por este motivo, se recomienda el uso de ensayos que reporten en unidades molares (nmol/l)¹⁷. Incluso la propia LDL que forma parte de la Lp(a) puede diferir en tamaño y composición, aportando a la variabilidad estructural de Lp(a)³. Dada la heterogeneidad de la molécula de apo(a), los métodos que utilizan anticuerpos policlonales podrían detectar de forma repetida la misma partícula. A estos ensayos se los denomina sensibles a isoforma, por lo que deben ser calibrados y comparados con los métodos de referencia^{3,17}.

Diferentes tipos de ensayos reportan en mg/dl o nmol/l, de acuerdo con la técnica de medición. De lo discutido con respecto a las isoformas de apo(a) se desprende que la conversión entre unidades es solo posible de forma aproximada, y no es posible un factor de corrección único¹⁸. Sin embargo, algunos laboratorios han reportado factores de conversión que oscilan entre 2 y 2,5 entre mg/dl y nmol/l, utilizados en diversos estudios clínicos y publicaciones científicas^{4,17,19}. Se consideran elevados los valores superiores a 50 mg/dl y 105 nmol/l, presentes en alrededor del 20% de la población⁷. El factor de conversión descrito por Langsted y colaboradores de 2,18, basado en el conocido test de Denka, ha sido utilizado en guías actuales de práctica clínica.

Dado que Lp(a) contiene apoB y posee características de tamaño y densidad similares a la LDL, su presencia puede afectar la cuantificación del colesterol asociado a LDL, tanto mediante la estimación por cálculos como la fórmula de Friedewald (el método más utilizado), las medidas analíticas y aun por el método de referencia que es la beta cuantificación por ultracentrifugación¹⁶. La cuantificación de la cantidad de colesterol asociada a Lp(a) que se mide como c-LDL ha sido objeto de debate, cruzado por las dificultades asociadas al tamaño variable de apo(a)¹⁷. A pesar de que se ha utilizado una corrección de LDL, estimando que el 30% de la masa de Lp(a) corresponde a colesterol, la proporción en realidad varía en función del tamaño de apo(a), en un rango entre 6 y 57%, con una mediana de 17%. En pacientes con muy elevada concentración de Lp(a), podría haber hasta 35 mg/dl de colesterol asociado a Lp(a) circulante que se mide como colesterol LDL^{17,20}. De todas formas, la mayor proporción de colesterol medido como LDL, corresponde a esta partícula. Una herramienta sugerida por la *American Heart Association* para estimar la contribución de Lp(a) al total de las lipoproteínas que contienen apoB es convertir las unidades de apoB de mg/dl a nmol/l multiplicando por 20. Posteriormente evaluar el porcentaje de este resultado que representa el valor molar medido de Lp(a)¹⁶.

DE LA PARTÍCULA A LA ENFERMEDAD

DESARROLLO DE ATROSCLEROSIS

La función fisiológica de la Lp(a) permanece aún sin esclarecer, aun-

que se ha sugerido que podría tener un rol en la curación de heridas. Por otro lado, el mecanismo por el cual la Lp(a) contribuye al desarrollo de la aterosclerosis es complejo y multifactorial.

Teniendo en cuenta que esta partícula lipoproteica tiene en su composición una molécula de LDL, la aterogenicidad por el depósito subendotelial es esperable. Más aún, a pesar de haber una proporción molar de partículas de Lp(a) respecto a LDL, la unión de apo(a) a proteínas de la matriz extracelular aumentan las chances de que esta partícula sea retenida de forma selectiva. Considerando que la aterogenicidad de Lp(a), por cada partícula es superior a la de LDL, es probable que no solo el depósito, sino fenómenos bioquímicos sean relevantes en este proceso⁷. De todas formas, se debe tener en cuenta que, dada la mayor cantidad de partículas de LDL, presentan un rol más importante en el desarrollo de ECVA en general.

La Lp(a) transporta fosfolípidos oxidados unidos de forma covalente a apo(a). Estos generan la activación de la respuesta inmune innata originando inflamación y calcificación. Además, generan un aumento de la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y migración de monocitos¹⁶. La Lp(a) se une a macrófagos, promoviendo la formación de células espumosas y el depósito de colesterol en las placas ateroscleróticas³.

La similitud estructural de apo(a) con plasminógeno, asociada al hallazgo de que esa glicoproteína inhibe la fibrinólisis *in vitro*, ha conducido a postular que la Lp(A) tiene un efecto protrombótico. Sin embargo, no se ha podido demostrar un aumento de trombosis venosa profunda asociada a esta lipoproteína, u otros datos que sugieran la presencia de este efecto *in vivo*. Por otro lado, se debe ahondar en la posibilidad de que Lp(a) intervenga en el proceso de trombosis por otros mecanismos^{7,16}.

RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo de ECVA se incrementa progresivamente con niveles crecientes de Lp(a), sin evidencia de un umbral definido. Esta asociación es independiente de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, como el colesterol LDL o la presión arterial.

Un análisis reciente del estudio *UK Biobank* constituye la referencia observacional de mayor dimensión, con 460.506 participantes de prevención primaria y secundaria. En este estudio, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares incidentes durante un período de 11 años se incrementa en un 11% por cada aumento de aproximadamente 50 nmol/l (o 20 mg/dl) en la concentración de Lp(a)⁴. Otros metaanálisis de estudios prospectivos en los que se evaluó la Lp(a) también muestran un aumento de riesgo cardiovascular con concentraciones crecientes²¹.

En un metaanálisis de 29069 pacientes derivados de ensayos clínicos que evaluaron estatinas controlados por placebo, la incidencia de eventos cardiovasculares fue superior para cada concentración creciente de Lp(a). La incidencia de eventos cardiovasculares fue de 80,0 por cada 1000 personas-año (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 75,3-84,9) en individuos con Lp(a) \geq 50 mg/dl, comparado con 55,3 (IC95%: 53,4-57,3) en aquellos con niveles $<$ 15 mg/dl (razón de riesgo ajustada 1,35 [IC95%: 1,11-1,66])²². Esta asociación fue aún más fuerte en los pacientes tratados con estatinas.

Si bien existen diferencias significativas en las concentraciones de Lp(a) según el origen étnico de cada individuo, el riesgo asociado depende de la concentración plasmática de la lipoproteína más que del grupo racial⁴.

La asociación de Lp(a) con la enfermedad cerebrovascular es menos clara que para la enfermedad coronaria. Sin embargo, estudios de randomización mendeliana avalan una relación entre accidente cerebrovascular y concentraciones elevadas de Lp(a), de definitivamente menor cuantía que para enfermedad coronaria^{23,24}. A su vez, la Lp(a) se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterial de miembros inferiores, avalado por estudios observacionales^{16,24}.

Diversos estudios han registrado una asociación entre concentraciones muy bajas de Lp(a) y el desarrollo de diabetes tipo 2. Se desconoce el origen de este efecto, y si pudiera ser desencadenado por terapias que reducen Lp(a)⁷.

EL PROBLEMA DE LA CAUSALIDAD: ROL DE LOS ESTUDIOS DE RANDOMIZACIÓN MENDELIANA.

La simple asociación entre dos variables no permite inferir una relación causal, dado que esta podría deberse tanto a que existe una variable confundidora, que haya causalidad reversa, o verdadera causalidad. Los estudios de randomización mendeliana abordan esta problemática utilizando variantes genéticas fuertemente asociadas con un biomarcador [en este caso, la Lp(a)], como instrumento para representar una exposición de por vida. Dado que la Lp(a) está determinada casi totalmente de forma genética, con concentraciones estables a lo largo de la vida, representa uno de los biomarcadores ideales para ser evaluado mediante randomización mendeliana. De modo similar a un ensayo clínico aleatorizado que evita el error por distribución aleatoria de confusores entre grupos, la randomización mendeliana ocurre durante la concepción, separando individuos con polimorfismos que serán condicionados a diferente exposición de Lp(a). Esta randomización distribuye confusores en ambos grupos, dado que la segregación de alelos en la descendencia depende de la estocástica, y la causalidad reversa es imposible en esa instancia⁸.

Estos estudios refuerzan los hallazgos observacionales al respaldar una asociación causal entre Lp(a) y eventos cardiovasculares. Las variantes genéticas comunes en el gen *LPA* que determinan niveles elevados de Lp(a) desde el nacimiento son más frecuentes en personas que desarrollan ECVA. Por el contrario, individuos con mutaciones de pérdida de función o variantes que disminuyen los niveles de Lp(a) presentan menor riesgo cardiovascular^{4,7}.

ESTENOSIS AÓRTICA Y LP(A)

La estenosis valvular aórtica es la valvulopatía más frecuente en adultos, y su causa adquirida más común es la degeneración cálcica. La reducción en la apertura valvular aórtica, con la consecuente reducción del área valvular es un fenómeno progresivo, que en su evolución afecta la función cardíaca.

La información existente sugiere que los lípidos desempeñan un rol en la fisiopatología de esta enfermedad. En las válvulas aórticas estenóticas se ha identificado la presencia de partículas de LDL, LDL oxidadas y fosfolípidos oxidados. La Lp(a) es el principal transportador

Tabla 1.

Concentración Lp(a)	mg/dl	nmol/l	Notas
AHA-ACC	50	125	Permiten reclasificar el riesgo cardiovascular en prevención primaria
ESC	50 180	105 430	Valores que son aumentador de riesgo Valores que predicen un riesgo cardiovascular comparable a HF
SAC	50	120	Permiten reclasificar el riesgo cardiovascular en prevención primaria
EAS	30 y 50	75 y 125	Define un corte de "rule out" inferior y de "rule in" superior, con un margen gris o indefinido entre ambos
International Dec.	30 y 50	62 y 105	El primer corte es de incremento de riesgo moderado, de 30 a 40%, y el otro es un aumento de riesgo mayor al 50%.
Lp (a) HORIZON (Pelacarsen)	70 (90)	~150 (~190)	Se evaluará MACE en el primer punto de corte, y en una subpoblación de mayor Lp(a) con valor entre paréntesis. Prevención secundaria.
OCEAN(a) Outcomes (Olpasiran)	-	200	Se evaluará MACE en pacientes en prevención secundaria.

En azul, los valores de corte propuestos por guías de práctica clínica. En verde, los valores de corte de inclusión a ensayos clínicos fase 3 en curso. El símbolo ~ se refiere al dato aproximado, cuando este no es un valor de corte exacto referenciado en la fuente. AHA-ACC: American Heart Association-American College of Cardiology), ESC (European Heart Association. SAC: Sociedad Argentina de Cardiología. EAS: European Atherosclerosis Society. International Dec.: Brussels International Declaration on Lipoprotein (a) Testing.

plasmático de fosfolípidos oxidados, y su posible implicancia en el proceso de calcificación valvular ha sido documentada³.

Los fosfolípidos oxidados tienen un rol importante en la fisiopatología propuesta entre Lp(a) y estenosis aórtica. No solo promueven inflamación por mecanismos ya descritos, sino también favorecen la mineralización. Los componentes de esta lipoproteína se pueden detectar en válvulas aórticas calcificadas¹⁶.

Estudios observacionales han reportado una asociación entre niveles elevados de Lp(a) y el grado de calcificación aórtica, la progresión de la estenosis y la aparición de eventos clínicos relacionados, tales como hospitalización por insuficiencia cardíaca, requerimiento de reemplazo valvular quirúrgico o mortalidad¹⁶.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR Y LP(A)

La prevalencia de Lp(a) elevada es significativamente mayor en individuos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF), lo cual contribuye a un riesgo cardiovascular aún más elevado en esta población²⁵. Las causas precisas de esta asociación no están completamente dilucidadas. Una hipótesis es que la elevación de causa hereditaria de Lp(a) podría aumentar las probabilidades de ser diagnosticado con HF. Esto puede deberse por un lado a que la elevación de Lp(a) puede inducir un aumento aparente en los niveles de c-LDL, tal cual se ha descrito previamente^{17,26}. A su vez, concentraciones altas de Lp(a) se asocian con mayor riesgo de ECVA prematura, así como con la posibilidad de tener antecedentes familiares de ECVA precoz, dada la asociación familiar inherente a esta patología²⁷.

Las guías de práctica clínica proponen que la presencia de elevación de Lp(a) es un factor que apoya la indicación de inhibidores de PCSK9 en el contexto de HF, considerando el potencial descenso de Lp(a) por la terapéutica y el mayor riesgo de estos pacientes^{5,28}.

CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

PUNTOS DE CORTE (ver **Tabla 1**)

Los niveles de Lp(a) no siguen una distribución normal, sino que su concentración está desplazada hacia la izquierda y la mayoría de la población (70%) tiene niveles inferiores a 30 mg/dl, con una cola hacia los niveles más altos. La mediana reportada del análisis de *UK Biobank* es de 20 nmol/l⁴.

Si bien se ha demostrado una relación continua y proporcional entre los niveles de Lp(a) y el riesgo cardiovascular, sin un umbral definido de riesgo máximo, desde una perspectiva clínica resulta útil y necesario establecer puntos de corte. En este sentido, el consenso más reciente de la Sociedad Europea de Aterosclerosis propone que niveles inferiores a 30 mg/dl no se asocian a un riesgo clínico significativo; valores por encima de 50 mg/dl implican un aumento clínicamente relevante del riesgo, mientras que el intervalo entre 30 y 50 mg/dl constituye una "zona gris"^{7,14}.

Guías clínicas consideran niveles ≥ 50 mg/dl (o 105 nmol/l) como elevados, lo cual corresponde aproximadamente al percentilo 80 de la población^{6,28}. Esta concentración se asocia con un incremento relativo del 40% en el riesgo de ECVA, en comparación con individuos con niveles de 7 mg/dl. A su vez, los valores superiores a 180 mg/dl (o 430 nmol/l) se han descrito como elevaciones extremas de Lp(a), que confieren un riesgo similar al observado en la HF⁵.

El incremento absoluto del riesgo depende del riesgo cardiovascular global del individuo, determinado también por otros factores como hipertensión, diabetes, tabaquismo y dislipidemia. De esta forma, la Lp(a) funciona como un verdadero aumentador de riesgo, por encima del esperable por FRCV, y proporcional a su concentración¹⁴.

En este contexto, la medición de Lp(a) puede ser útil en la estratificación del riesgo cardiovascular en prevención primaria, especialmente en individuos con riesgo cardiovascular intermedio, para guiar la intensidad del tratamiento preventivo. Este enfoque en particular ha sido avalado por guías de práctica clínica^{6,28}. En este sentido, el tratamiento hipolipemiente disponible en la actualidad, a pesar de no reducir la concentración de Lp(a), puede atenuar el riesgo cardiovascular del individuo²¹. Las estatinas, por ejemplo, a pesar de disminuir el riesgo cardiovascular, no modifican la concentración de Lp(a), e inclusive podrían asociarse a un incremento en su concentración²⁹. Se ha descrito una menor efectividad de las estatinas en el descenso de colesterol de pacientes con Lp(a) elevada, y se cree que esto podría depender de la concentración de LDL asociado a apo(a)^{3,17}. Además de reducir el colesterol LDL, la normalización de la presión arterial, el control metabólico (incluyendo la diabetes), la pérdida de peso y cambios en el estilo de vida (abandono del tabaco, actividad física regular, dieta saludable) contribuyen a disminuir el riesgo cardiovascular global¹⁴.

Considerando que el riesgo de desarrollo de ECVA asociado a Lp(a) es mayor cuanto mayor es la concentración de esta lipoproteína, y que el efecto va a ser superior en los pacientes con más FRCV, un valor de corte fijo puede resultar inexacto. Hay recursos disponibles para cuantificar el efecto de Lp(a), derivados del análisis de Patel y colaboradores de *UK Biobank*, la mayor cohorte analizada hasta este momento⁴. La Sociedad Europea de Aterosclerosis propone el uso de una calculadora de riesgo de vida (hasta los 80 años), de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización o muerte cardiovascular. Por ejemplo, concentraciones en el nivel de 100 mg/dl (250 nmol/l) aproximadamente duplican el riesgo cardiovascular calculado para un individuo⁷. Sobre el valor de riesgo cardiovascular relacionado a FRCV tradicionales, el agregado de la determinación de Lp(a) aporta cuánto se adiciona debido al valor y qué intensidad de descenso de LDL podría mitigar dicho riesgo (disponible en <https://www.lpaclinicalguidance.com>). La sociedad americana, por otro lado, propone una fórmula derivada del riesgo relativo de 11% por cada 50 nmol/l de Lp(a), lo cual se puede adicionar al riesgo estimado por una calculadora de riesgo a 10 años¹⁶.

RECOMENDACIÓN DE MEDIR UNA VEZ EN LA VIDA

Las indicaciones más claras para su determinación incluyen a los pacientes con enfermedad aterosclerótica prematura, antecedentes familiares de Lp(a) aumentada, portadores de estenosis aórtica, diagnóstico o sospecha de HF o aquellos que no respondan al tratamiento hipolipemiente^{3,6}.

Sin embargo, las sociedades científicas en general recomiendan actualmente medir la Lp(a) al menos una vez en la vida de cada persona^{3,5,6}. Esto se justifica por la elevada determinación genética de sus niveles y su relativa estabilidad en el tiempo, lo cual permite una evaluación única con valor diagnóstico duradero. Además, la identificación de un individuo con Lp(a) elevada facilita el rastreo y diagnóstico de familiares en riesgo dado su patrón de herencia autosómico codominante¹⁶.

DIFERENTES ESTADOS QUE MODIFICAN LP(A). ¿DEBEMOS REPETIR LA MEDICIÓN DE LP(A)?

Aunque los niveles de Lp(a) se mantienen estables en la mayoría de los casos, existen condiciones clínicas no genéticas que pueden provocar variaciones y justificar una nueva determinación.

En mujeres posmenopáusicas, se ha observado un aumento de aproximadamente un 20% en los niveles de Lp(a) en comparación con varones de la misma edad. La terapia de reemplazo hormonal puede reducir estos niveles en forma significativa²⁰.

En la enfermedad renal crónica (IRC), los niveles séricos de Lp(a) tienen una asociación inversa con el índice de filtrado glomerular. Este fenómeno es observado específicamente en isoformas grandes de apo(a), y se debería a una reducción del catabolismo. Por otro lado, en el síndrome nefrótico y en pacientes en diálisis peritoneal, se observa un aumento de Lp(a) en todas las isoformas, lo cual está asociado a una mayor síntesis hepática de lipoproteínas en general en estas condiciones. El trasplante renal y la hemodiálisis pueden reducir los valores de Lp(a) en estos pacientes³¹.

Los niveles de Lp(a) se encuentran habitualmente disminuidos en pacientes con cirrosis hepática y hepatitis viral, dado el rol central del hígado en la síntesis de apo(a)³.

En pacientes con hipotiroidismo se ha observado un aumento de la concentración de Lp(a), el cual podría ser corregido con la terapia de reemplazo³².

Por estas razones, se puede considerar repetir la medición de Lp(a) en pacientes con condiciones que modifican la Lp(a), una vez corregidas³. Además, en los pacientes que presenten valores de Lp(a) en rangos indeterminados o limítrofes de riesgo, se puede considerar solicitar nuevamente una determinación y realizar un promedio, para refinar la estratificación de riesgo (considerando que la concentración de Lp(a) podría variar en proporciones menores al 20%)¹⁶. Finalmente, se deberá reevaluar en pacientes que reciban un tratamiento específico para reducir esta lipoproteína^{3,17}.

RECURSOS TERAPÉUTICOS

TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTE DISPONIBLES

Las terapias hipolipemiantes convencionales han demostrado un impacto mínimo sobre la concentración de la Lp(a). Las estatinas, en particular, ejercen un efecto neutro o incluso se ha reportado aumento de los niveles de Lp(a) entre un 10% y un 20%, aunque el significado clínico de este efecto es desconocido. Los fibratos y el ezetimibe poseen un efecto neutro en relación con la Lp(a)³.

A pesar de que se han registrado descensos de la concentración de Lp(a) de entre 15% y 30% con el uso de drogas como la niacina, inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol y los IPCSK9, aún no es claro que esta reducción genere mejoría del riesgo cardiovascular independiente del descenso de LDL⁵. Es posible que se requieran cambios mayores en los niveles de Lp(a) para lograr beneficios clínicos significativos⁹.

La aféresis de lipoproteínas (AL) es una opción terapéutica aprobada por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de dislipidemias severas. Se contempla, entre las indicaciones, a pacientes con hipercolesterolemia familiar, enfermedad coronaria o arterial periférica documentada, y niveles de Lp(a) ≥ 60 mg/dl³³. Este procedimiento permite reducir los niveles de Lp(a) entre el 60 y 70% por sesión, aunque con un efecto rebote que exige tratamientos semanales o quincenales. Además de disminuir Lp(a), la AL también reduce otras lipoproteínas aterogénicas como el colesterol LDL^{34,35}. Datos de registros clínicos muestran una reducción significativa de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con AL, aunque no hay resultados de estudios con grupo control³³.

Estudios de randomización mendeliana han estimado que podrían requerirse reducciones en valores de hasta 101 mg/dl de Lp(a) en contexto de prevención primaria para equiparar el efecto en riesgo cardiovascular del descenso de 1 mmol/l de c-LDL (38,67 mg/dl)⁹.

ROL DE LA ASPIRINA

El uso de aspirina en el contexto de prevención primaria ha disminuido en los últimos años dado que el análisis riesgo-beneficio no justifica su indicación de forma generalizada. Sin embargo, se ha postulado que, considerando los efectos protrombóticos de la Lp(a), los pa-

cientes podrían presentar un mayor beneficio asociado a esta terapia. Análisis *post hoc* de ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo en prevención primaria, así como estudios observacionales, soportan esta posible indicación.

Un estudio que evaluó pacientes de la cohorte MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) encontró una reducción significativa del riesgo relativo (HR=0,54) en los pacientes con concentración de Lp(a) mayor a 50 mg/dl³⁶. Otra publicación, que evaluó participantes del estudio ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*) también encontró beneficio de aspirina en pacientes con genotipos que predecían altas concentraciones de Lp(a)³⁷.

Hasta el momento, no existen ensayos clínicos aleatorizados diseñados específicamente para evaluar el efecto de la aspirina en pacientes seleccionados por presentar Lp(a) elevada, por lo que la indicación dependerá del análisis individualizado de riesgo trombotico y hemorrágico.

TERAPIAS EN ESTUDIO

Existen nuevos agentes capaces de generar una reducción marcada de Lp(a) que se encuentran en estudio. Estos compuestos tienen la capacidad de reducir Lp(a) hasta en un 99%, generando gran expectativa como estrategia para disminuir el riesgo cardiovascular. Estas terapias apuntan en su mayoría a inhibir la síntesis hepática de apo(a) mediante tecnologías basadas en ARN, que degradan el ARN mensajero que codifica para la apo(a).

Existen dos estrategias principales: los oligonucleótidos antisentido (ASO) y el ARN de interferencia pequeño (siRNA). Ambos se administran por vía subcutánea y utilizan una cadena de azúcar GalNAc que facilita su captación específica por los hepatocitos a través del receptor ASGPR-1, optimizando la biodisponibilidad y tolerabilidad¹⁴.

Los ASO son cadenas cortas de ácido nucleico de 13 a 20 unidades que se unen directamente al ARN mensajero de apo(a) e inducen su degradación por la enzima RNAasa H1, inhibiendo así la síntesis de la proteína. Estos agentes presentan una vida media prolongada (3 a 4 semanas) gracias a su resistencia a la degradación y su capacidad de reutilización sobre múltiples transcritos³⁸. Actualmente, un ensayo clínico en fase 3, el *Lp(a) HORIZON*, está evaluando el fármaco pelacarsen, que emplea esta tecnología en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida¹⁰ (ver **Tabla 1**).

Los siRNA, por otro lado, son ARN de doble cadena que ingresan al hepatocito, se disocian en hebras sentido y antisentido, y esta última forma una unión estable con el complejo silenciador inducido por ARN (RISC, por su sigla en inglés). Este complejo genera el silenciamiento del ARN mensajero objetivo por múltiples mecanismos, entre ellos la degradación. Como el complejo formado por el siRNA y RISC es muy estable, se produce la supresión de la producción de apo(a) por más de seis meses³⁸. El ensayo clínico *OCEAN (a) Outcomes Trial* está evaluando un siRNA, olpasiran, para la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular. Se estima que el estudio finalizará al término de 2026 (NCT05581303)¹⁴ (ver **Tabla 1**). Otros agentes en desarrollo son lepodisiran (también con estudios fase 3 en curso), y zerlasiran, ambos también con un mecanismo siRNA¹⁴.

Una estrategia diferente es la del muvalaplin, una molécula pequeña administrada por vía oral que inhibe la formación de Lp(a). Esta se une a las regiones KIV tipo 7 y 8 de apo(a), impidiendo su interacción inicial no covalente con la apoB100 de la partícula LDL. Como resultado, no se forma el enlace disulfuro necesario para constituir la Lp(a). Por último, las terapias de edición génica somática buscan efectos prolongados o permanentes mediante la modificación del ADN. El sistema CRISPR/Cas9 es una de las herramientas preferidas por su alta eficiencia. No obstante, dado que induce cambios permanentes en el genoma somático del individuo, resulta imprescindible considerar su seguridad a largo plazo, así como sus implicancias éticas¹⁴.

CONCLUSIONES

Los niveles de Lp(a) se determinan genéticamente, son estables a lo largo de la vida y no responden a modificaciones del estilo de vida. Su estructura molecular le confiere propiedades proaterogénicas, proinflamatorias y protrombóticas, que participan activamente en los procesos de disfunción endotelial, formación de placas ateroscleróticas, calcificación valvular, trombosis y progresión de enfermedad cardiovascular. Dado que su potencial aterogénico partícula por partícula es ampliamente superior al de la lipoproteína LDL, es probable que estos mecanismos descritos sean de relevancia en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Hasta la fecha no se han completado ensayos clínicos randomizados que demuestren que la medición de Lp(a) mejore los desenlaces clínicos, ni que su reducción mediante tratamiento farmacológico conlleve una disminución significativa del riesgo cardiovascular. Sin embargo, la evidencia acumulada a partir de estudios observacionales, metaanálisis y estudios de randomización mendeliana sustenta la asociación causal entre niveles elevados de Lp(a) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, así como estenosis aórtica calcificada.

En la práctica clínica, la medición de Lp(a) al menos una vez en la vida es una recomendación respaldada por múltiples sociedades científicas, tanto para detectar pacientes con valores extremos de Lp(a), como para la recategorización del riesgo cardiovascular. A su vez, la cuantificación del riesgo que confiere depende de su concentración, la cual idealmente debe medirse en unidades molares por métodos adecuadamente calibrados.

Aunque los tratamientos disponibles actualmente tienen un efecto limitado sobre los niveles de Lp(a), nuevas terapias dirigidas específicamente a su reducción están en fases avanzadas de evaluación. Además, existe evidencia creciente de que las concentraciones elevadas de Lp(a) podrían seleccionar pacientes con un beneficio clínico diferencial de la aspirina en prevención primaria.

En este contexto, la Lp(a) se consolida como un objetivo diagnóstico y terapéutico emergente. La integración de Lp(a) en las estrategias de medicina personalizada representa un avance significativo hacia una prevención más precisa y efectiva de la enfermedad cardiovascular. Se puede afirmar de forma concluyente, que conocer el valor de Lp(a) de nuestros pacientes aporta información diagnóstica relevante en la toma de decisiones y potencialmente será una diana de tratamiento específicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Berg K. A new serum type system in man—the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59:369-382.
- Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest.* 1992 Jul;90(1):52-60.
- Corral P, Nogueira JP, Schreier L, Berg G, Masson W, Salinas CA, et al. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre la lipoproteína (a) o Lp(a). *Rev. Arg. de Lípidos – 2021.* Vol. 5 (3):29-33.
- Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, et al. Lp(a) (Lipoprotein(a)) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 Jan;41(1):465-474.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.
- Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 3):1-15.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43:3925-3946.
- Lamina C. Mendelian randomization: principles and its usage in Lp(a) research. *Atherosclerosis.* 2022;349:36-41.
- Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol.* 3 (2018) 619-627.
- Cho L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Landmesser U, Tsimikas S, Blaha MJ, et al. Design and Rationale of Lp(a) HORIZON Trial: Assessing the Effect of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD and Elevated Lp(a). *Am Heart J.* 2025 Sep;287:1-9.
- Koschinsky ML, Beisiegel U, Henne-Bruns D, Eaton DL, Lawn RM. Apolipoprotein(a) size heterogeneity is related to variable number of repeat sequences in its mRNA. *Biochemistry.* 1990 Jan 23;29(3):640-644.
- Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest.* 1987 Aug;80(2):458-465.
- Kraft HG, Köchl S, Menzel HJ, Sandholzer C, Utermann G. The apolipoprotein (a) gene: a transcribed hypervariable locus controlling plasma lipoprotein (a) concentration. *Hum Genet.* 1992 Nov;90(3):220-230.
- Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. *Curr Atheroscler Rep.* 2024 Mar;26(3):75-82.
- Mack S, Coassin S, Rueedi R, Younsi NA, Seppala I, Gieger C, et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *J Lipid Res.* 2017;58(9):1834-1844.
- Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42:e48-e60.
- Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis, Volume 349,* 123-135.
- Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol.* 2018 Sep-Oct;12(5):1313-1323.
- Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, Baker BF, et al. Anti-sense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet.* 2015;386(10002):1472-1483.
- Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein(a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J Lipid Res.* 2021;62:100053.
- Emerging Risk Factors Collaboration; Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009 Jul 22;302(4):412-23.
- Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018; 392: 1311–20.
- Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jul 9;74(1):54-66.
- Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, Hovingh GK, Luben RN, Wainwright NW, et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Dec;32(12):3058-3065.
- Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al; SAFEHEART Investigators. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014 May 20;63(19):1982-1989.
- Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein(a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J Lipid Res.* 2021;62:100053.
- Trinder M, DeCastro ML, Azizi H, Cermakova L, Jackson LM, Frohlich J, et al. Ascertainment Bias in the Association Between Elevated Lipoprotein(a) and Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 2;75(21):2682-2693.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA /AGS/ APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation.* 2019; 139: e1082–e1143.
- Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* 2020 Jun 21;41(24):2275-2284.
- Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrinou-daki I, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein(a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017 May;99:27-36.
- Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Apr;18(2):234-237.
- Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid.* 2000 Sep;10(9):803-808.
- Gianos E, Duell PB, Toth PP, Moriarty PM, Thompson GR, Brinton EA et al. Lipoprotein Apheresis: Utility, Outcomes, and Implementation in Clinical Practice: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44:e304-e321.
- Schettler VJJ, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, Schlieper G, et al. The German Lipoprotein Apheresis Registry-Summary of the ninth annual report. *Ther Apher Dial.* 2022;26(Suppl 1):81-88.
- Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spittthoever R, Heutling D, Breitenberger P, et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a) associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apolipoprotein(a) characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:2019-27.
- Bhatia HS, Trainor P, Carlisle S, Tsai MY, Criqui MH, DeFilippis A, et al. Aspirin and Cardiovascular Risk in Individuals With Elevated Lipoprotein(a): The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2024 Feb 6;13(3):e033562.
- Lacaze P, Bakshi A, Riaz M, Polekhina G, Owen A, Bhatia HS, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in relation to Lipoprotein(a) genotypes. *Je Am Coll Cardiol.* 2022;80:1287-1298.
- Landmesser U, Poller W, Tsimikas S, Most P, Paneni F, Lüscher TF. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2020 Oct 21;41(40):3884-3899.
- Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Chapman MJ, Packard CJ et al. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:385-395.
- Kronenberg F, Bedlington N, Ademi Z, Geantă M, Silberzahn T, Rijken M, et al. The Brussels International Declaration on Lipoprotein(a) Testing and Management. *Atherosclerosis.* 2025 Jul;406:119218.